

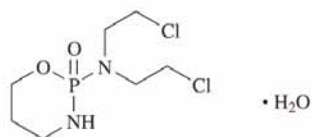
## 審査報告書

平成17年8月10日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

### 記

- [ 販 売 名 ] 注射用エンドキサン100mg、同500mg  
[ 一 般 名 ] シクロホスファミド  
[ 申 請 者 ] 塩野義製薬株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成17年4月22日  
[ 剤型・含量 ] 注射剤・1瓶中シクロホスファミド106.9mg、同534.5mg（それぞれシクロホスファミド無水物換算として100mg、500mgに相当）  
[ 申請区分 ] 医療用医薬品（4）新効能医薬品  
医療用医薬品（6）新用量医薬品  
[ 化学構造 ]



分子式：C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P・H<sub>2</sub>O

分子量：279.10

化学名：2- [ ビス ( 2-クロロエチル ) アミノ ] テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキシアザホスホリン  
2-オキシドー水和物

### [ 特記事項 ]

平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成17年2月2日付薬食審査発第0202016号医薬食品局審査管理課長通知「抗がん剤併用療法検討会で新たに取り扱われた抗がん剤の承認審査について」に基づく迅速審査。

平成17年2月2日付薬食審査発第0202012号医薬食品局審査管理課長通知「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認申請の取扱いについて」に基づく承認事項一部変更承認申請。

「抗がん剤報告書：ドキソルピシン（乳癌AC療法）」は平成16年5月21日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、また当該報告書に追補された「乳癌の術後化学療法におけるCyclophosphamide（CPA）の投与量について」は平成17年1月21日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、事前評価された。

[ 審査担当部 ] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成17年8月10日作成

- [販売名] 注射用エンドキサン100mg、同500mg
- [一般名] シクロホスファミド
- [申請者] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 平成17年4月22日

### 審査結果

平成17年1月21日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（乳癌AC療法）」及び当該報告書に追補された「乳癌の術後化学療法におけるCyclophosphamide（CPA）の投与量について」に関する事前評価を踏まえ、医薬品医療機器総合機構は乳癌AC療法のシクロホスファミドについて審査した結果、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、本申請品目は、同時に以下の抗がん剤報告書に基づく変更申請が行われ、並行して審査を行っている。

- 「抗がん剤報告書：エピルビシン（乳癌EC療法、CEF療法）」

#### [効能・効果]（今回追加部分）

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

#### [用法・用量]（今回追加部分）

2. 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
  - (1) 塩酸ドキソルビシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。

## 審査報告

平成17年8月10日

### 1. 品目の概要

- [販売名] 注射用エンドキササン100mg、同500mg  
[一般名] シクロホスファミド  
[申請者] 塩野義製薬株式会社  
[申請年月日] 平成17年4月22日  
[剤型・含量] 注射剤・1瓶中シクロホスファミド106.9mg、同534.5mg(それぞれシクロホスファミド無水物換算として100mg、500mgに相当)

[申請時の効能・効果] (下線部今回追加。本報告書においては二重下線部の審査について報告する。)

#### 1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、肺癌、乳癌  
急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)、横紋筋肉腫、悪性黒色腫、乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)

#### 2. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患(免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患:Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等)

[申請時の用法・用量] (下線部今回追加。本報告書においては二重下線部の審査について報告する。なお、点線部分は、今回の変更承認申請がされる前に既に変更承認申請(平成16年12月22日申請)が行われ、当該部分の削除について審査中の部分を示している。)

#### 1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

##### (1) 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回100mgを連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。

総量3000~8000mgを投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2~3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。

間欠的には、通常成人300~500mgを週1~2回静脈内に注射する。

必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。

また、病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200～1000mgを急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して1回1000～2000mgを局所灌流により投与してもよい。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

1) 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫の場合 単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

2) 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）の場合

a. ドキシソルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

b. エピルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

c. エピルピシン、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

2. 造血幹細胞移植の前治療

(1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。

(2) 重症再生不良性貧血の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。

(3) 悪性リンパ腫の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。

患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。

(4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等）の場合

通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回60 mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。

また、Fanconi貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量40 mg/kg（5～10 mg/kgを4日間）を超えないこと。

### 注射液の調製法

シクロホスファミド(無水物換算) 100 mg (1瓶) に生理食塩液5 mLを加えて溶解する。  
500 mg (1瓶) では生理食塩液25 mLを加えて溶解する。

### [ 特記事項 ]

平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」に基づく審査。

平成17年2月2日付薬食審査発第0202016号医薬食品局審査管理課長通知「抗がん剤併用療法検討会で新たに取り扱われた抗がん剤の承認審査について」に基づく迅速審査。

平成17年2月2日付薬食審査発第0202012号医薬食品局審査管理課長通知「薬事食品衛生審議会事前評価品目にかかる承認申請の取扱いについて」に基づく承認事項一部変更承認申請。

「抗がん剤報告書：ドキソルビシン(乳癌AC療法)」は平成16年5月21日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、また、当該報告書に追補された「乳癌の術後化学療法におけるCyclophosphamide (CPA) の投与量について」は、平成17年1月21日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、事前評価された。

## 2. 承認事項一部変更承認申請に至った経緯と医薬品医療機器総合機構における審査について

適応外使用されている抗がん剤の承認を推進するために平成16年1月より設置された抗がん剤併用療法に関する検討会及びその下部組織であるワーキンググループにより、塩酸ドキソルビシンは、国内では乳癌に関する効能・効果を有しており、国内の医療実態としては乳癌の術前、術後化学療法に広く使用されていると考えられるが、塩酸ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup> とシクロホスファミド 600mg/m<sup>2</sup> を1日目に投与し、3週間毎に繰り返す併用療法(AC療法)に用いる塩酸ドキソルビシンの用法・用量は承認されていないこと、AC療法は国内外の診療ガイドライン等において記述されていることから、AC療法について検討が行われた(ワーキンググループにおいては、抗がん剤の適応外使用に係る効能・効果等が医学薬学上公知であるとする十分なエビデンスを収集し、追加する効能・効果、用法・用量の根拠となる報告書案(以下、WG報告書案)を作成し、抗がん剤併用療法に関する検討会へ提出することとされている。)当該AC療法の術前及び術後化学療法における承認用法・用量の変更についてのWG報告書案は平成16年5月7日に開催された「抗がん剤併用療法に関する検討会」において検討が行われ、その内容は有効性及び安全性に関する情報を適切に評価したものであるとして了承された。当該WG報告書案は抗がん剤報告書「抗がん剤報告書：ドキソルビシン(乳癌AC療法)」とされ、同年5月21日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、「抗がん剤報告書：ドキソルビシン(乳癌AC療法)」を基に承認事項一部変更承認申請前の時点でその有効性及び安全性に係る評価(事前評価)が行われた。その結果、AC療法の塩酸ドキソルビシンについては当該効能・効果及び用法・用量に対する有効性及び安全性が一定の根拠を有し、承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。その後、「抗がん剤報告書：ドキソルビシン(乳癌AC療法)」を申請資料として塩酸ドキソルビシンの変更申請が平成16年9月22日に行われ、乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)の効能追加(平成16年11月10日付け審査報告書)で平成17年2月14日に承認されている。

次に、AC療法に用いるシクロホスファミドの用法・用量は承認されていないことから、AC療法におけるシクロホスファミドの用法・用量について、平成16年11月24日に開催された「抗がん剤併用療法に関する検討会」で検討が行われ、その内容は有効性及び安全性に関する情報を適切に評価したものであるとして了承された。平成17年1月21日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で、「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（乳癌AC療法）」に追補された「乳癌の術後化学療法におけるCyclophosphamide（CPA）の投与量について」を基に承認事項一部変更承認申請前の時点でその有効性及び安全性に係る評価（事前評価）が行われた。その結果、AC療法のシクロホスファミドについては当該効能・効果及び用法・用量に対する有効性及び安全性が一定の根拠を有し、承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

平成17年2月2日に塩野義製薬株式会社に対し、厚生労働省医薬食品局審査管理課長よりシクロホスファミド製剤である注射用エンドキサン100mg、同500mgの乳癌に対する用法・用量の変更に関して承認事項一部変更承認申請の依頼並びに当該申請の取扱い（迅速審査の対象とすること）が通知された（平成17年2月2日付薬食審査発第0202012号医薬食品局審査管理課長通知）。本申請は、塩野義製薬株式会社が上記通知に基づき、承認事項一部変更承認申請を行ったものである。

なお、本申請に対する審査については、平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗癌剤併用療法検討会取扱い品目の承認審査について」並びに、平成17年2月2日付薬食審査発第0202016号医薬食品局審査管理課長通知「抗がん剤併用療法検討会で新たに取り扱われた抗がん剤の承認審査について」の通知に従い、医薬品第二部会において指摘された事項、市販後の留意点、申請者から提出された添付文書（案）を中心に審査をし、専門協議を実施せず承認の判断を行うこととした。

### 3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### （1）提出された資料の概要

本申請においては、新たな臨床試験は実施されず、「抗がん剤併用療法に関する検討会」が医薬品第二部会へ提出した報告書「抗がん剤報告書：ドキソルビシン（乳癌AC療法）」とそれに追補された「乳癌の術後化学療法におけるCyclophosphamide（CPA）の投与量について」が資料として提出された。提出された資料の概要は、平成16年11月10日付けの塩酸ドキソルビシンに関する審査報告書中に報告した内容と同一である。

#### （2）機構での審査の概要

機構は、通知（平成16年4月28日付薬食審査発第0428001号、並びに平成17年2月2日付薬食審査発第0202012号）に基づき下記の審査を行った。

本申請は、前記2.に記載したとおり、医薬品第二部会で事前評価された上で承認申請がされているものであり、機構は、当該内容に関する審査にあたり医薬品第二部会の意見・判断を尊重し、医薬品第二部会において指摘された事項、市販後の留意点及び申請者から提出された添付文書（案）の記載を中心に審査を行った。なお、参考資料とされた個々の文献等の内容を

あらためて繰り返し確認することは行わず、「抗がん剤報告書：ドキソルビシン(乳癌 AC 療法)」及び「乳癌の術後化学療法における Cyclophosphamide (CPA) の投与量について」の内容に沿って公知性、有効性、安全性を確認し、承認事項(効能・効果、用法・用量の変更・追加部分)及び添付文書等に関して薬事規制上必要な措置について検討した。

### 1) 医薬品第二部会における事前確認において指摘された事項について

医薬品第二部会において指摘された事項はない。

### 2) 市販後の留意点について

抗がん剤報告書に示された情報(抗がん剤報告書 6. 本剤の安全性に関する評価)から、申請された効能・効果及び用法・用量での安全性については、既承認の内容と比べ、新たに認められる重篤な有害事象はないと機構は判断した。

機構は、抗がん剤併用療法では複数の薬剤が治療に用いられるため、市販後においては、関連企業が共同で情報収集を行う等の安全性確保策が必要と考え、本療法の市販後安全対策については、厚生労働省医薬食品局審査管理課及び安全対策課並びに機構安全部による、関連学会と連携した情報収集システムを用いて情報収集を図るように申請者に指示した。

これに対して、申請者は、協力し情報収集する旨回答した。

### 3) 申請者から提出された添付文書(案)について

機構は、今回の承認事項一部変更承認申請にあたり、提出された添付文書(案)の記載について検討を行った。

#### 警告欄の記載について

抗がん剤報告書「6. 本剤の安全性に関する評価」の項において、がん化学療法に熟知した医師のもとで使用されるべきである旨が記載されている。申請者は警告欄において、「本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。」と記載するとしており、機構はこの警告欄の記載内容について了承した。

#### 効能・効果について

機構は、効能・効果の記載内容について、抗がん剤報告書における効能・効果は「乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)」とされており、シクロホスファミドの既承認の効能・効果である「下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、肺癌、乳癌 急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎) 横紋

筋肉腫、悪性黒色腫」及び「下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患(免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等)」と今回の承認申請に関する効能・効果は区別するとともに、抗がん剤報告書における予定効能・効果及び既承認の塩酸ドキソルピシンのAC療法に関する効能・効果と記載内容の整合性を図るように申請者に指示した。

申請者は、効能・効果を既承認の「下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解」及び「下記疾患における造血幹細胞移植の前治療」の項とは別に「以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)」を追加すると回答し、機構はこれを了承した。

#### 用法・用量について

機構は、今般の申請用法・用量は、乳癌に対する抗がん剤併用療法である AC 療法のシクロホスファミドの用法・用量であるため、既承認の用法・用量と区別して AC 療法としての用法・用量である旨を明記するように指示した。

申請者は、既承認の用法・用量については記載整備の箇所を除いて変更しないこととし、「乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」として、「(1)塩酸ドキソルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。」を追記すると回答した。

機構は、申請者より提示された変更案について妥当なものとして了承した。

#### 米国添付文書及び CCDS と本申請効能での添付文書案の記載内容との差異について

機構は、本剤の最新の米国添付文書及び CCDS と本申請効能での添付文書案の安全性に関する記載内容の差異の有無について、また米国添付文書や CCDS と異なる記載とする必要がある箇所については、その理由を求めた。

申請者は、以下のように回答をした。

米国の添付文書(2003年版)及び CCDS(2003年版)の安全性に関わる内容の差異について米国添付文書又は CCDS に記載があり、国内添付文書に記載のない副作用としては「出血性大腸炎」、「急性膵炎」が挙げられる。これらの国内における副作用等安全性情報の集積はいずれも0件であり、現段階では国内添付文書へ反映せず、今後の副作用情報に注意していく。また、副作用以外で安全性に関わる記載内容の差異として「アントラサイクリン系薬剤(ドキソルピシン)」、「筋弛緩剤(サクシニルコリン)」、「生ワクチン」、「インドメタシン」、「グレープフルーツ」との相互作用の記載が米国添付文書及び CCDS にされているが、これらについても国内における報告がないため、国内添付文書への反映は必要ないものとする。なお、アントラサイクリン系薬剤と本剤との併用による心毒性の増強については、本申請に係る抗がん剤報告書においてもこれらの情報を裏付ける記載はなく、抗がん剤報告書の内容を加味した上でも国内添付文書への反映は必要ないとする。



機構は、米国添付文書と国内添付文書の記載方法に関するガイドライン等が異なること等から、米国添付文書の記載内容を、国内添付文書において全て同等に扱うことはできないものの、塩酸ドキソルピシンの国内添付文書中の相互作用の項に「潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等」が記載されており、本剤においても注意喚起する必要があると考え、適切に記載するよう指示した。また、米国添付文書の「筋弛緩剤（サクシニルコリン）」と本剤の相互作用については、本剤がコリンエステラーゼ活性を阻害し筋弛緩剤の効果を増強するため、本剤投与後 10 日以内に麻酔薬を用いる場合には注意が必要である旨が書かれており、機構は、当該内容は相互作用の発現が明らかに予期されるものであることから、国内添付文書において注意喚起する必要があると判断し、申請者に指示を行った。

申請者は、以下のように回答した。

アントラサイクリン系薬剤との相互作用については、両薬剤とも重大な副作用として心筋障害が認められており、また外国文献では、シクロホスファミドと塩酸ドキソルピシンとの併用により、塩酸ドキソルピシン単独投与時に比して低い累積投与量で心毒性が発現するとの報告や、アントラサイクリン系薬剤の前治療がシクロホスファミドの心毒性のリスクファクターとなる可能性があるとの報告もあることから、心毒性の発現に注意する必要があると考えられるため、「相互作用、併用注意」の項に記載し、注意喚起する。また、「筋弛緩剤（サクシニルコリン）」との相互作用については、外国文献情報から、シクロホスファミドがコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害することにより、脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され遷延性無呼吸を起こす可能性が否定できないため、当該内容について添付文書の併用注意の項に記載する。

機構は、申請者のこれらの記載内容を了承した。

また、機構は、その他の、CCDS に記載があっても米国添付文書に記載がなされていない相互作用について内容を確認した結果、添付文書に記載する必要性はないものの、インタビュー・フォーム等で適正に情報提供するよう指示し、申請者はこれを了承した。国内添付文書に記載のない副作用である「出血性大腸炎」、「急性膵炎」については、国内集積症例がないため、今後の副作用情報に注意するものの現時点で添付文書に記載する必要はないとの申請者の回答を機構は了承した。

#### 4) その他の事項について

機構は、海外での、シクロホスファミドの乳癌に対する承認状況（承認効能・効果、用法・用量、承認時期）について、申請者に尋ねた。

申請者は、ドイツ、米国では乳癌に対する効能・効果を有している。本剤の投与間隔はドイツ及び米国でそれぞれ 2～5 日間隔及び 7～10 日間隔と今回の申請用法（3 週間隔）より短く設定されているが、投与量についてはドイツ、米国とも 10～15 mg/kg（400～600 mg/m<sup>2</sup>）であり、今回の申請用量と同程度の投与量であったと回答した。

機構は、申請者に対して、国内の適応外使用として、乳癌に対して AC 療法あるいは本剤 600mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与の使用を行った場合の安全性情報（副作用等安全性の報告・情報を含む）があれば整理して示し、また、その内容で添付文書に反映する必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

AC 療法には一定の根拠があり、乳癌治療における治療の選択肢として適当であると評価を受けた、2005 年 1 月 21 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会から 2005 年 6 月 16 日の間における安全性情報は報告されていない。一方、2005 年 1 月 21 日以前の過去 5 年間（2000 年 6 月 16 日～2005 年 1 月 20 日）では「ニューモシスティスカリニ肺炎」に関する副作用症例が 1 例報告されている。「ニューモシスティスカリニ肺炎」の副作用情報は現行添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」で、感染症についての注意喚起が図れる内容であるので、添付文書に反映する必要はないと考える。

機構は、現時点で感染症に対する注意喚起が添付文書で行われていること、並びに、当該副作用情報を確認した結果、当該副作用症例は再発乳癌患者であることを考慮し、添付文書に反映しないとの申請者の回答を了承した。

機構は、申請者に対し、国内学会発表、文献等を調査して、乳癌での AC 療法あるいは本剤 600mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与を用いた報告があれば、これらを整理して示し、国内の使用実態について考察することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。

医学中央雑誌 WEB 版のデータベースから 2000 年以降の国内文献を、「シクロホスファミド、ドキソルビシン（アドリアマイシン）乳癌」又は「シクロホスファミド、600mg/m<sup>2</sup>、乳癌」をキーワードとして検索した結果、臨床試験 5 件、症例報告 4 件、総説 5 件、計 14 件が検出された。臨床試験 5 件中 2 件は同一試験に対する報告と考えられ、臨床試験数では 4 件（多施設共同試験 2 件を含む）、症例報告では 4 件の AC 療法の使用実態が確認された。また、このうち臨床試験の 2 件は本剤 600mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与を行っている。以上のことから、国内において乳癌に対する AC 療法あるいは本剤 600mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与の使用実態はあると考えられると回答した。

機構は、塩酸ドキソルビシンの AC 療法に関する審査において、申請者である協和醸酵工業株式会社は 1981 年～2004 年 9 月末までの期間で手術可能な乳癌患者を対象とした AC 療法の国内での使用実態を示唆する論文は見出せなかったとしており（塩酸ドキソルビシンの AC 療法に関する審査報告書 参照）、今回の回答内容はこれとは異なるものであったことから、シクロホスファミドの申請者の示した臨床試験 4 件、症例報告 4 件の内容を確認した。その結果、国内での AC 療法の報告は、1 件のみが術後補助療法を検討したものであり、その他はいずれも進行・再発乳癌患者を対象としたものであり、AC 療法の対象である手術可能例を対象としたものではなかった。また、術後補助療法を検討した 1 件で用いられていた抗がん剤併用療法は、AC 療法ではなく、塩酸ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタキセルの併用療法であった。したがって、機構は、塩酸ドキソルビシンとシクロホスファミドの申請者の回答に矛盾はなく、手術可能な乳癌患者への AC 療法の使用実態を明確に示した報告はないことを確認した。

次に、機構は、抗がん剤報告書に本剤による有害事象あるいは副作用として記載されている内容について、現行の添付文書の記載と比較した上で、添付文書に記載のないものについては、国内での集積状況を示した上で、添付文書への記載の必要性について検討することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。

抗がん剤報告書中では本剤の有害事象又は副作用として、「白血球減少」、「血小板減少」、「悪心・嘔吐」、「下痢」、「脱毛」、「心血管系（不整脈、心不全、虚血性疾患）」、「静脈炎」、「感染症」、

「出血性膀胱炎」、「体重増加」、「体重減少」、「発熱」、「粘膜炎」、「神経毒性」、「皮膚反応」、「発熱性好中球減少」、「肝機能異常」、「皮膚の色素沈着および爪の変色」、「無月経」、「治療関連白血病」等が記載されているが、これらは若干の表現の違いはあるものの現行の添付文書において既に注意喚起を図っているものであった。また、有害事象の発現頻度について、FisherらがAC療法と従来のCMF療法(シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル療法)を比較しているが、「嘔吐」、「脱毛」の発現率がCMF療法と比較してAC療法で高かったことを除けば、大きな発現頻度の差はないと考えられた(J Clin Oncol, 8: 1483-1496, 1990)。更に、有害事象の程度について、AC療法、AC/クエン酸タモキシフェン(TAM)療法、CMF療法、CMF/TAM療法の比較が報告されているが、4群間における全体の有害事象の程度に大きな差はないと考えられた(J Clin Oncol 8: 1483-1496, 1990)。抗がん剤報告書において記載されている副作用はいずれも現行の添付文書で既に注意喚起されているものであること、またこれらの副作用の発現頻度や程度は従来の用法・用量と比較して問題となる差はないと考えられることから、新たに添付文書へ記載すべき安全性情報は無いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

なお、申請者より、抗がん剤報告書の誤記等の内容について資料が提示され、機構は当該資料の内容については特段承認の可否の判断に関わる問題となるものではないと判断した。

機構は、本剤の既承認の効能・効果及び用法・用量の「抗腫瘍剤」を「抗悪性腫瘍剤」に変更することが申請内容に含まれており、字句整備と判断し了承した。

#### 4. 資料適合性調査結果及び機構の判断

##### (1) 適合性書面調査の結果に対する機構の判断

調査すべき資料はない。

##### (2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

調査すべき資料はない。

#### 5. 総合評価

以上のような検討を行った結果、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が承認後に適切に実施されることにより、使用者がこれを遵守するのであれば、本承認事項一部変更承認申請については申請時の効能・効果、用法・用量を以下のように変更し、承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は新効能・新用量医薬品であるが、申請効能は既承認効能と明らかに異質の効能ではなく、また、用量の増加に伴い新たな薬理効果を期待したものでないことより、再審査期間は設定する必要はないと判断した。

[ 効能・効果 ] (今回追加部分)

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)

[ 用法・用量 ] (今回追加部分)

2. 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

- (1) 塩酸ドキソルピシンとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。

[ 警 告 ]（今回追加部分）

2. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[ 重要な基本的注意 ]（下線部今回追加部分（「抗がん剤報告書：エピルピシン（乳癌 EC 療法、CEF 療法）」に基づくシクロホスファミド及び塩酸エピルピシンの変更承認申請についての審査報告書 参照））

(6) 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。